

PATENT ABSTRACTS OF JAPAN

(11)Publication number : 09-187228
 (43)Date of publication of application : 22.07.1997

(51)Int.Cl. A23K 1/16
 A23K 1/18

(21)Application number : 08-175623 (71)Applicant : NIPPON SODA CO LTD
 (22)Date of filing : 14.06.1996 (72)Inventor : MORIKAWA TAKAO
 SASAOKA SEIJI
 SAITO SHIGERU
 SUGAWARA MASATO
 MUTO KO

(30)Priority

Priority number : 07172783 Priority date : 15.06.1995 Priority country : JP
 07314790 08.11.1995 JP

(54) ADDITIVE TO FEED FOR RUMINANT

(57)Abstract:

PROBLEM TO BE SOLVED: To obtain a rumen bypass formulation suitable for ruminants such as cattle, etc., safe for the ecosystem, having good bypass properties and excellent in digestivness by blending a predetermined amount of a biologically active material with a specific protecting material.

SOLUTION: This additive to feed for ruminants is prepared by dispersing (A) 50–90wt.% biologically active material e.g. an amino acid such as methionine, lysine hydrochloride, etc., 2-hydroxy-4-methylmercaptolactic acid or its salt, etc., in (B) 10–50wt.% protecting material comprising (i) one or more compounds selected from an 8–24C (un)saturated aliphatic monocarboxylic acid (e.g. lauric acid, etc.), an 8–24C (un)saturated monohydric aliphatic alcohol (e.g. octanol, etc.) and a 2–8C (un)saturated aliphatic di- or tricarboxylic acid (e.g. oxalic acid, etc.) and (ii) a 12–24C (un)saturated aliphatic monocarboxylic acid salt (e.g. calcium salt, etc.) and having weight ratio of the components (i)/(ii) of (30/70)–(10/90).

LEGAL STATUS

[Date of request for examination] 28.01.2003

[Date of sending the examiner's decision of rejection] 12.06.2006

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's

[decision of rejection]

[Date of extinction of right]

(19)日本国特許庁 (JP)

(12) 公開特許公報 (A)

(11)特許出願公開番号

特開平9-187228

(43)公開日 平成9年(1997)7月22日

(51)Int.Cl. ⁶ A 23 K 1/16 1/18	識別記号 301	序内整理番号 F I A 23 K 1/16 1/18	技術表示箇所 301 F B
---	-------------	--------------------------------------	----------------------

審査請求 未請求 請求項の数8 FD (全8頁)

(21)出願番号	特願平8-175623
(22)出願日	平成8年(1996)6月14日
(31)優先権主張番号	特願平7-172783
(32)優先日	平7(1995)6月15日
(33)優先権主張国	日本 (JP)
(31)優先権主張番号	特願平7-314790
(32)優先日	平7(1995)11月8日
(33)優先権主張国	日本 (JP)

(71)出願人	000004307 日本曹達株式会社 東京都千代田区大手町2丁目2番1号
(72)発明者	森川 隆男 千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達 株式会社機能製品研究所内
(72)発明者	笹岡 誠治 千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達 株式会社機能製品研究所内
(72)発明者	斎藤 繁 千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達 株式会社機能製品研究所内
(74)代理人	弁理士 東海 裕作

最終頁に続く

(54)【発明の名称】 反芻動物用飼料添加剤

(57)【要約】

【課題】 生態系に安全な天然物由来物質を保護物質として生物学的活性物質を高濃度に含み経済的に有利なルーメンバイパス製剤を得ることを目的とする。

【解決手段】 製剤の50~90重量%の生物学的活性物質を特定の脂肪族カルボン酸塩と脂肪酸または脂肪アルコールを30:70~10:90の比率にある保護物質中に分散してなることを特徴とする反芻動物用ルーメンバイパス製剤により達成できる。

【特許請求の範囲】

【請求項1】 製剤の50～90重量%の生物学的活性物質を10～50重量%の下記保護物質〔I〕中に分散してなることを特徴とする反芻動物用ルーメンバイパス製剤。

〔I〕下記1)と2)からなり、1)と2)の重量比が30:70～10:90の範囲にある保護物質：

1) 下記a) b) c)から選ばれる少なくとも1種

a) 炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸

b) 炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の水酸基を1有する脂肪アルコール

c) 炭素数2～8を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族ジまたはトリカルボン酸

2) 炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸の塩

【請求項2】 生物学的活性物質がアミノ酸である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項3】 生物学的活性物質がメチオニン、リシン塩酸塩から選ばれた少なくとも1種である請求項2記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項4】 生物学的活性物質が2-ヒドロキシ-4-メチルメルカブト酪酸、2-ヒドロキシ-4-メチルメルカブト酪酸の塩から選ばれた少なくとも1種である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項5】 保護物質〔I〕の炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸がラウリン酸、パルミチン酸、パルミトレイン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸から選ばれた少なくとも1種である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項6】 保護物質〔I〕の炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸の塩がカルシウム塩である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項7】 炭素数12～24を有する脂肪族モノカルボン酸のカルシウム塩のCa濃度が該カルシウム塩重量の7～12重量%である請求項6記載のルーメンバイパス製剤。

【請求項8】 保護物質〔I〕に使用される炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸の塩の純度が90重量%以上の高純度な脂肪族モノカルボン酸の塩である請求項1記載のルーメンバイパス製剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明が属する技術分野】本発明は、飼料添加剤に係わり、さらに詳しくは反芻動物用として好適な生物学的活性物質を保護物質中に分散し保護したマトリックス型のルーメン(第1胃)バイパス製剤に関する。

【0002】

【従来の技術】反芻動物用ルーメンバイパス製剤は、各種アミノ酸、各種ビタミン、その他の生物学的活性物質の一一種または複数種を含んだ製剤であって、反芻動物のルーメン内における生物学的活性物質の溶出と微生物による分解を制限する一方で、第四胃以降の消化器官での生物学的活性物質の溶出と吸収を可能とする機能を有するものである。

【0003】反芻動物の飼育に際し、飼料と共にルーメンバイパス製剤を投与することは栄養学的、臨床学的な有益性から普及が進んでいる。ルーメンバイパス製剤において、生物学的活性物質を高濃度に含むことは、実用上経済的に有利で望ましいことである。また、製剤硬度も飼料混合や咀嚼に対する耐久性等の点で重要である。しかしながら、生物学的活性物質の濃度を高めようとすると製剤中の保護物質の比率が低下するためルーメンバイパス性や硬度を保つのが困難な傾向があり、保護物質にも従来よりも高度な特性が必要になる。このため、従来のマトリックス型ルーメンバイパス製剤の生物学的活性物質の濃度は、50%以下の低濃度であった。

【0004】ルーメンバイパス製剤の概念と実例はすでに多くのものが公知となっているが、マトリックス型製剤で生物学的活性物質を50%以上の高濃度で含有する製剤(高含有製剤)の実用例はない。脂肪族モノカルボン酸(脂肪酸)の塩(脂肪酸塩)を保護剤とする例も開示されているが、50%以上の高濃度の生物学的活性物質を含む組成で良好なルーメンバイパス性を示す例は開示されていない。

【0005】特開平2-163043号には、脂肪酸塩とそれに相溶する油脂系化合物を保護物質とするマトリックス型製剤の概念が開示されているが、生物学的活性物質の濃度については10%以下で50%以上の例についての具体的記載はない。また、国際公開WO/12731号には保護物質として脂肪酸カルシウムとステアリルアルコールを58:2(97:3)の比率で使用した例が記載されているが生物学的活性物質の濃度は50%以下である。

【0006】特開昭56-154956号には、油脂系の保護物質を使用したマトリックス型製剤の例があるが、生物学的活性物質の組成比は50%以下であり、保護物質の組成も異なっていて、本発明の範囲の例示はない。

【0007】USP5425963号には飼料添加物として高純度脂肪酸カルシウム塩およびその製造方法が開示されているが、本発明とは目的が異なり、保護物質の組成、生物学的活性物質の含有量も大幅に異なっている。

【0008】

【発明が解決しようとする課題】本発明は、上記のような従来技術の問題点に鑑みてなされたもので、油脂、口

ウのような生態系に安全な天然物由来物質を保護物質として生物学的活性物質を高濃度に含み経済的に有利なルーメンバイパス製剤を得ることを目的としている。

【0009】

【課題を解決するための手段】本発明者らは、すでに生物学的活性物質を脂肪酸塩とそれに相溶する油脂系化合物とからなる保護物質をマトリックスとするルーメンバイパス製剤を開示（WO91/12731号）しているが、さらに検討を進めた結果、高濃度の生物学的活性物質を保護してルーメンを通過させる保護物質の組成は、低濃度の場合とは異なって非常に限定された範囲となり、特定の組成比の脂肪族モノカルボン酸の塩と脂肪族カルボン酸または脂肪アルコールからなる保護マトリックスにより50%以上の高濃度で優れたルーメンバイパス製剤が得られることを見出し本発明に到達した。

【0010】即ち、本発明は、製剤の50～90重量%の生物学的活性物質を10～50重量%の下記保護物質〔I〕中に分散してなることを特徴とする反芻動物用ルーメンバイパス製剤である。

〔I〕下記1)と2)からなり、1)と2)の重量比が30:70～10:90の範囲にある保護物質：

1) 下記a) b) c) から選ばれる少なくとも1種

a) 炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸

b) 炭素数8～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の水酸基を1有する脂肪アルコール

c) 炭素数2～8を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族ジまたはトリカルボン酸

2) 炭素数12～24を有する直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪族モノカルボン酸の塩

ただし、本発明における重量%は乾燥重量%を意味し、80～120℃の通常の乾燥で除かれる水分（吸着水分）を除いた重量に基づいている。

【0011】

【発明の実施の形態】以下さらに詳細に本発明を説明する。本発明に用いられる生物学的活性物質は、反芻動物に投与することにより生物学的な活性を示す物質で、かつ、経口投与ではルーメンで分解され、有效地に消化吸収されにくい物質、例えば、メチオニン、リジン塩酸塩等のアミノ酸、2-ヒドロキシ-4-メチルメルカブト酸およびその塩等のアミノ酸誘導体、ニコチン酸、ニコチン酸アミド、ビタミンA、ビタミンE等のビタミン類、ぶどう糖、果糖等の糖類、抗生物質、駆虫薬等の各種獣医薬等である。これらの活性物質は単独でも使用されるが2種以上を混合使用してもよい。

【0012】これらの生物学的活性物質の総量は製剤の50～90重量%であり、好ましくは60～85重量%の高濃度が好ましい。この範囲よりも少ない範囲では経済的に不利になり、多い範囲は、ルーメンバイパス性が低下するとともに製造が困難となる。

【0013】本発明に用いられる保護物質は、実質的に脂肪酸塩と脂肪族（モノ、ジ、トリ）カルボン酸または脂肪アルコールからなる。使用される保護物質の量は生物学的活性物質と必要に応じて添加された改質剤の量により変化し、10～50重量%の範囲で選択される。脂肪酸塩は、バイパス油脂とも称され、ルーメンで分解されず第四胃以降で消化される性質があり、本発明における保護物質の主成分である。この脂肪酸塩は保護物質の70～90重量%の範囲の量で用いられる。この範囲外では生物学的活性物質が高濃度でかつルーメンバイパス性の優れた製剤は得られない。

【0014】本発明に用いられる脂肪酸塩とは、直鎖または分岐の飽和または不飽和の脂肪酸族モノカルボン酸の塩であり、該塩の脂肪族モノカルボン酸の炭素数は12～24で、これより少ないとよい範囲ではルーメンバイパス性が低下し、これより多い範囲は、第四胃以降の消化性が低下するためいずれも好ましくない。脂肪族モノカルボン酸を例示すれば、ラウリル酸、パルミチン酸、ミリスチン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸などを挙げることができ、これらの1種または2種以上を使用することができる。特に入手の容易さよりバーム脂肪酸や牛脂脂肪酸のような動植物由来の前記酸の混合物が好ましく使用できる。

【0015】脂肪酸塩の例としては、上記範囲の炭素数を有する脂肪族モノカルボン酸のカルシウム塩、マグネシウム塩、アルミニウム塩、亜鉛塩等が挙げられるが、好ましくはカルシウム塩である。

【0016】本発明に用いられる脂肪酸塩は、高純度であることが好ましく、特に固形分中の脂肪酸塩純度（以下純度と記す）が、90%以上であることが好ましい。ここでいう脂肪酸塩の純度は、油脂分析法の常法であるエーテル類、ケトン類等の溶剤で脂肪酸塩を抽出処理した時の不溶解残分を意味し、吸着水分を除外して算出した重量%である。ただし、この抽出処理に用いる溶剤は脂肪酸塩を溶解せず混入する油脂分を溶解するものを選定する。

【0017】また、脂肪酸塩中に含まれるカルシウム等の塩基は、ほぼ当量か過剰であることが硬度等の物性面で好ましく、カルシウム塩の場合にはカルシウムとして7～12重量%好ましくは8～10重量%が好ましい。

カルシウムの定量は、公知の分析法を使用できるが、通常は脂肪酸塩を灰化した後、その灰分に含まれるカルシウムを定量する。

【0018】脂肪酸塩の原料になる牛脂脂肪酸やバーム油脂脂肪酸には通常5～40%程度のトリグリセライド等が含まれており、その他に反応制御剤や安定剤等の各種化合物が添加されることがある。これらは、反応生成物である脂肪酸塩に未反応成分として混入し不純物となる。市販の脂肪酸塩には不純物を20%程度含有するものもある。高含有製剤においては、このような不純物は

製剤のルーメンバイパス性や硬度を低下させるため脂肪酸塩の純度は高いことが好ましい。

【0019】本発明の保護物質として脂肪酸塩とともに用いられる脂肪族カルボン酸または脂肪族アルコールは、脂肪酸塩の結晶性を低下させるとともに生物学的活性物質と保護マトリックスとの親和性を改善する成分と考えられ、脂肪酸塩に相溶する範囲の量で用いることが好ましい。これらの融点は、反芻動物の体温に近い方が好ましい傾向がある。その使用量の範囲は、保護物質の10～30重量%でこの範囲外では良好なルーメンバイパス性が得られない。

【0020】本発明に用いられる脂肪族モノカルボン酸の炭素数は、8～24好ましくは12～18で、これよりも少ないものでは製剤が軟化してルーメンバイパス性が低下し、これより多い範囲では、第四胃以降の消化性が低下して、いずれも良い結果が得られない。

【0021】脂肪族モノカルボン酸としては、カブリル酸、カブリン酸、ラウリン酸、ミリスチン酸、バルミチン酸、バルミトレイン酸、ステアリン酸、オレイン酸、リノール酸、リノレン酸、ベヘニン酸、水素添加したひまし油脂肪酸等の脂肪族モノカルボン酸およびそれら混合物が例示でき、市場品の多くは、動植物油のケン化精製品である。

【0022】本発明に用いられる水酸基を1有する(一価の)脂肪アルコールの炭素数は、8～24好ましくは12～18で、これよりも少ないものでは製剤が軟化してルーメンバイパス性が低下し、これより多い範囲では、第四胃以降の消化性が低下して、いずれも良い結果が得られない。

【0023】本発明に用いられる脂肪アルコールの例としては、オクタノール、ノナノール、デカノール、ウンデカノール、ラウリルアルコール、ミリスチルアルコール、セチルアルコール、ステアリルアルコール、エイコサノール、ドコサノール、ドセノール、フィセテリルアルコール、ゾーマリルアルコール、オレイルアルコール、ガドレイルアルコールおよびこれらの異性体が挙げられる。

【0024】本発明に用いられる脂肪族ジまたはトリカルボン酸の炭素数は2～8好ましくは2～6で、この範囲外では良好なルーメンバイパス性が得られない。脂肪族ジまたはトリカルボン酸の例としては、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、グルタル酸、アジピン酸、ビメリン酸、スペリン酸、リンゴ酸、クエン酸等が挙げられる。

【0025】本発明においては、成形性、機械的強度、その他の改質のためにライスワックス、カルナウバロウ、密ロウ等のロウ、ワックス類、エチルセルロース、プロピルセルロース、ポリエチレン、キトサンおよびその誘導体、pH感知性のポリマー等の各種ポリマー類、有機物、無機物の粉末、安定剤、香料等の各種添加剤等を必要に応じて改質剤として添加することができる。ま

た、これらの改質剤で表面を被覆して改質することもできる。

【0026】本発明のルーメンバイパス製剤の製造方法は、公知の各種造粒法が可能であるが、押出造粒法が好ましく、さらに空隙率が小さく、水分含量の少ない製剤を得るため、混練工程での真空脱氣と造粒直後に水、冷風等により製剤を急冷することが好ましい。

【0027】製剤の形状は、特に制限はないが、球形、回転槽円形、砲弾形、円筒形等の角の少ない形状が好ましい。製剤の大きさは、飼料成分として適正であれば良いが、好ましくは、粒径、長さ等で0.5mm～10mmの範囲、いわゆる顆粒からベレットの大きさで任意に選択できる。

【0028】

【実施例】本発明を、実施例および比較例により、さらに詳細に説明する。ただし、本発明の範囲は、以下の実施例により何らの制限を受けるものではない。

【0029】実施例1

牛脂脂肪酸カルシウム塩(純度97.3%)28重量部(以下、部と記す)、バルミチン酸7部、メチオニン6.5部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱氣しながら孔径2mmのダイから溶融押出し、水冷却式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均直径2mm、平均長さ2mmのほぼ円筒形のルーメンバイパス製剤を得た。

【0030】実施例2

バーム油脂肪酸カルシウム塩(純度94.0%)25部、ラウリン酸5部、メチオニン7.0部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱氣しながら孔径1.2mmのダイから溶融押出し、水冷却式カッターで切断して、平均最大径1.2mm、平均長さ1.2mmの砲弾形の製剤を得た。遠心脱水処理後、この製剤100部とタルク粉1部を混合して60°Cのオーブンに入れ16時間乾燥して目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0031】実施例3

牛脂脂肪酸カルシウム塩(純度97.3%)23部、バルミチン酸4部、メチオニン7.1部、エチルセルロース1部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱氣しながら孔径1.6mmのダイから溶融押出し、水冷却式カッターで切断し、平均径1.6mm、平均長さ1.6mmのほぼ円筒形の製剤を得た。遠心脱水処理後、40°Cで16時間乾燥して目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0032】実施例4

バーム油脂肪酸カルシウム塩(純度97.1%)32部、ミリスチン酸5部、メチオニン6.2.5部、ビタミンEアセテート0.5部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱氣しながら孔径1.2mmのダイから溶融押出し、水冷却式カッターで切断し

て、平均径1.2mm、平均長さ1.2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。次にこの製剤100部に骨粉1部を混合し50°Cに加熱したキルンに入れゆっくり回転させながら40分間かけて通過させ、冷風を当てて室温に冷却し、目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0033】実施例5

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度94.0%）20部、ラウリン酸4部、グリセリルモノステアレート1部、メチオニン65部、リジン塩酸塩10部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.2mmのダイから溶融押出し、水冷式カッターで切断して、平均径1.2mm、平均長さ1.2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。次にこの製剤を50°Cに加熱したキルンに入れゆっくり回転させながら50分間かけて通過させ、冷風を当てて室温に冷却し、目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0034】実施例6

牛脂脂肪酸カルシウム塩（純度97.3%）22部、ステアリルアルコール6部、カルナウバロウ1部、メチオニン73部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.2mmのダイから溶融押出し、水冷式カッターで切断して、平均径1.2mm、平均長さ1.2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。次にこの製剤を遠心脱水処理した後、40°Cに加熱したオーブンで16時間乾燥し、目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0035】実施例7

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度97.1%）29重量部、セチルアルコール6部、メチオニン65部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径2mmのダイから溶融押出し、水冷式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均直径2mm、平均長さ2mmの目的の砲弾形の目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0036】実施例8

牛脂脂肪酸カルシウム塩（純度97.3%）29重量部、ラウリン酸3部、パルミチン酸3部、メチオニン65部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径2mmのダイから溶融押出し、水冷式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均直径2mm、平均長さ2mmの目的の砲弾形の目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0037】実施例9

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度97.1%）29重量部、ミリストン酸4部、コハク酸2部、メチオニン65部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径2mmのダイから溶融押出し、水冷式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均直径2mm、平均長さ2mmの目的の砲弾形の目的のルーメンバイパス製剤を得た。

【0038】比較例1

牛脂脂肪酸カルシウム塩（純度97.3%）35部、メチオニン65部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径2mmのダイから溶融押出し、水冷却式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均直径2mm、平均長さ2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。

【0039】比較例2

牛脂脂肪酸カルシウム塩（純度97.3%）20部、ステアリン酸15部、メチオニン65部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径2mmのダイから溶融押出し、水冷却式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均直径2mm、平均長さ2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。

【0040】比較例3

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度94.0%）20部、グリセリルモノステアレート5部、メチオニン65部、リジン塩酸塩10部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.2mmのダイから溶融押出し、水冷式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して、平均径1.2mm、平均長さ1.2mmのほぼ円筒形の製剤を得た。

【0041】比較例4

バーム油脂肪酸カルシウム塩（純度94.0%）28部、ステアリルアルコール2部、メチオニン70部を混合した。混合物を2軸押出造粒機のホッパーに投入し、真空脱気しながら孔径1.2mmのダイから溶融押出し、水冷式カッターで切断し、遠心脱水処理後、室温で送風乾燥して平均最大径1.2mm、平均長さ1.2mmの砲弾形の製剤を得た。

【0042】評価

脂肪酸塩の純度：ソックスレー抽出器を用い、アセトンで8時間還流抽出を行った。還流抽出操作前後の乾燥重量の差より脂肪酸塩の純度を算出した。脂肪酸塩のカルシウム濃度：脂肪酸塩1gを550°Cで灰化後、塩酸に溶解し希釈後発光分光光度計（ICP）で定量分析し、脂肪酸塩の乾燥重量に対するカルシウム濃度を算出した。

硬度：錠剤硬度計を使用。製剤に加重をかけ破壊が開始する加重を測定し硬度とした。上記の製剤を下記各模擬溶出液（液温40°C）に順次浸漬し、その溶出性から製剤性能を評価した。

第一胃溶出率：製剤をpH6.4の模擬第一胃液に浸漬し16時間振とうした時に溶出した活性物質量の製剤中活性物質量に対する比であり、第一胃溶出性を評価する。

第四胃溶出率：第一胃溶出率測定後、固体物を濾別し、その固体物をpH2.0の模擬第四胃液に浸漬し2時間

9
振とうした時に液に溶出した生物学的活性物質量の製剤中活性物質量に対する比であり、第四胃溶出性を評価する。

小腸溶出率：第四胃溶出率測定後、固体物を濾別し、その固体物をpH 8.2の模擬小腸液に浸漬し4時間振とうした時に液に溶出した生物学的活性物質量の製剤中活性物質量に対する比であり、小腸溶出性を評価する。

【0043】模擬第一胃液：第一胃胃液対応液であり、リン酸水素2ナトリウム2.5g、リン酸2水素カリウム6.7gを水に溶解して全量を11とした溶液で、pHは6.4。

【0044】模擬第四胃液：第四胃胃液対応液であり、

0.2N塩化カリウム50ml、及び0.2N塩酸10mlに水を加えて全量を200mlとした溶液で、pHは2.0。

【0045】模擬小腸液：炭酸水素ナトリウム9.8g、塩化カリウム0.57g、リン酸2ナトリウム12水塩9.30g、塩化ナトリウム0.47g、及び硫酸マグネシウム7水塩0.12g、牛の胆汁末0.05g、リバーゼ0.05gを水に溶解して全量を11とした溶液で、pHは8.2。

【0046】

【表1】

第1表 溶出率評価結果(実施例)

実施例No		実施例1	実施例2	実施例3	実施例4	実施例5	実施例6	実施例7	実施例8	実施例9
形状	円筒形	砲弾形	円筒形	円筒形	円筒形	円筒形	砲弾形	砲弾形	砲弾形	砲弾形
外径一長さ (mm)	2.0-2.0	1.2-1.2	1.6-1.6	1.2-1.2	1.2-1.2	1.2-1.2	2.0-2.0	2.0-2.0	2.0-2.0	2.0-2.0
生物活性物質 性状	モニン 種類	モニン モニン								
濃度 (%)	6.5	7.0	7.1	62.5/0.5	65/10	7.3	6.5	6.5	6.5	6.5
硬度	330	350	290	340	330	300	350	370	340	
保 (1) 脂肪族カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸	カルボン酸
護 (2) 原料脂肪酸	牛脂	バーム油	牛脂	バーム油	バーム油	牛脂	バーム油	牛脂	バーム油	
物 質	Ca濃度	8.3	7.4	8.3	7.9	7.4	8.3	7.9	8.3	7.9
(1) : (2)	20.80	17.83	15.85	14.86	17.83	21.79	17.83	17.83	17.83	
溶 出 率 評 価	a)第一胃溶出率 (%) 16H	8	9	1.0	5	1.2	1.4	1.3	1.0	8
	b)第四胃溶出率 (%) 2H	1.1	2.3	1.0	5.5	4.3	3.0	3.1	1.5	2.1
	c)小腸溶出率 (%) 4H	6.6	5.8	6.0	2.8	3.1	4.5	4.3	5.8	5.7

〔0047〕

【表2】

第2表 溶出率評価結果（比較例）

実施例No		比較例1	比較例2	比較例3	比較例4
製 剤 性 状	形状	円筒形	円筒形	円筒形	砲弾形
	外径-長さ (mm)	2.0-2.0	2.0-2.0	1.2-1.2	1.2-1.2
	生物学的活性物質	マオニン	マオニン	マオニン リシン塩	マオニン
	濃度(%)	65	65	65/10	70
硬度		300	280	270	300
保 護 物 質	(1) 脂肪族カルボン酸		ステアリン 酸		
	脂肪アルコール				ステアリルアルコール
	(2) 原料脂肪酸	牛脂	牛脂	バーム油	バーム油
	Ca濃度	8.3	8.3	7.4	7.4
	純度	97.3	97.3	94.0	94.0
	(1) : (2)	0:100	43:57	0:100	7:93
溶 出 率 評 価	a) 第一胃溶出率 (%) 16H	86	97	57	71
	b) 第四胃溶出率 (%) 2H	2	1	15	5
	c) 小腸溶出率 (%) 4H	10	1	17	9

【0048】

【発明の効果】第1表に示した様に、本発明の実施例1～9のルーメンバイパス製剤はいずれも模擬第一胃液溶出率が低く、バイパス性が良好であり、第四胃と小腸の模擬液での溶出率の合計が大きく良好な消化性を示している。一方、第2表では、脂肪族モノカルボン酸の塩のみを保護物質とした比較例1、本発明の範囲外の保護剤組成を使用した比較例2～4は模擬第一胃液での溶出率*

30* が大きく、ルーメンバイパス性が劣り、これらはいずれも実用性が低いことが示されている。

【0049】このように特定の組成比の脂肪酸塩と特定の脂肪族カルボン酸または一価の脂肪アルコールからなる保護物質により50重量%以上の高濃度の生物学的活性物質を含み良好なルーメンバイパス性を示すマトリックス型ルーメンバイパス製剤を得ることができた。

フロントページの続き

(72)発明者 菅原 正人

千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内

(72)発明者 武藤 香

千葉県市原市五井南海岸12-54 日本曹達
株式会社機能製品研究所内